

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

129

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Christian APERT

Diplômé de l'Institut d'Hygiène

Né à Paris, le 7 Novembre 1904

L'IMMUNISATION

MIXTE

CONTRE LE TÉTANOS

(PASSIVE ET ACTIVE)

Président : L. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Christian APERT

Diplômé de l'Institut d'Hygiène

Né à Paris, le 7 Novembre 1904

L'IMMUNISATION

MIXTE

CONTRE LE TÉTANOS

(PASSIVE ET ACTIVE)

Président : L. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	N...
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{me} J. LÉVY..... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI .. Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET ... Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHT Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.

ABRAMI
ALAJOUANINE ..
AUBERTIN
BRULÉ
CHABROL
CHIRAY
DONZELOT
DUVOIR
HARVIER
LIAN
PASTEUR - VALLÉRY -
RADOT
SÉZARY

Clinique médicale.

MM.

BASSET
BROCQ
CADENAT
GATELLIER
HEITZ-BOYER
MOCQUOT
MOURE
QUENU
SCHWARTZ
VELTER

Clinique chirurgicale.

MM.

ECALLE
GUÉNIOT
LE LORIER
LÉVY-SOLAL
METZGER

Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé
LEDoux-LEBARD
WEIL-HALLÉ

Education physique.
Radiologie clinique.
Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

LE DOCTEUR E. APERT

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

A MA MÈRE

A MA TANTE

A MON ONCLE

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris

*Qu'il veuille bien trouver ici
l'assurance de notre respectueuse
gratitude pour l'honneur qu'il nous
fait en acceptant de présider notre
thèse et qu'il soit assuré, ainsi que
ses collaborateurs, de notre recon-
naissance pour l'enseignement dont
avons apprécié l'intérêt au cours
des conférences pour le Diplôme
d'Hygiène.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEJARS (*in memoriam*).

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL LABBÉ.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CADENAT.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS RAMOND.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet.

A MONSIEUR LE DOCTEUR V. CATHALA.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEAN CATHALA.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEGUEU.

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON

Qu'il soit assuré de notre gratitude respectueuse ainsi que ses collaborateurs pour leur enseignement magistral au cours du Diplôme de Phthisiologie.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JOANNON

*Qui a bien voulu me guider et
m'aider de ses précieux conseils
pour l'élaboration de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAMBESSÉDÈS

*Qui a toujours eu pour moi en
toutes circonstances la plus grande
bienveillance et à qui je tiens à
exprimer ici ma respectueuse recon-
naissance.*

A MONSIEUR G. RAMON

Sous-Directeur de l'Institut Pasteur

Qu'il soit assuré de notre gratitude respectueuse pour son accueil toujours aimable, ses conseils précieux et pour la vérification qu'il a bien voulu faire lui-même des résultats de la méthode étudiée dans cette thèse.

INTRODUCTION

Le Tétanos est une maladie d'autant plus redoutable qu'elle est souvent inattendue : dans bien des cas ce n'est pas après de grands traumatismes qu'il se déclare pour aboutir à une mort affreusement douloureuse ; trop souvent il éclate à la suite d'une plaie minime, d'une écorchure, d'une égratignure, d'une piquûre de clou ou d'épine.

Certes, nous sommes armés pour le prévenir ; la guerre mondiale, sur des millions de blessés, a parachevé la démonstration de l'efficacité préventive du sérum antitétanique. Mais elle a aussi démontré à nouveau des milliers de fois que l'action du sérum est temporaire, limitée à quelques semaines et qu'il faudrait la renouveler à chaque effraction du tégument, si minime soit-elle, si on voulait avoir sécurité absolue d'esquiver cette cruelle complication éventuelle des moindres plaies.

Chez les enfants qui s'écorchent si souvent les genoux, qui sont chez eux à découvert, chez les ouvriers métallurgistes, forgerons, agriculteurs, etc., si souvent exposés à des piquûres ou égratignures,

chez les employés de chemins de fer et de transports maniant des caisses, ballots, colis souvent garnis de ferrures de clous, d'éclats de bois, chez les poissonnières, écaillères, cuisinières, exposées aux piqûres des nageoires de poissons et de coquilles de mollusques et crustacés, va-t-il falloir faire à chaque petite plaie une injection de sérum antitétanique ?

L'intéressé ne va-t-il pas bientôt connaître les réactions sériques, l'urticaire pénible d'autant plus fréquent et intense que des injections successives auront sensibilisé le patient. Les médecins ont donc dû se limiter à ne faire systématiquement l'injection de sérum que dans les plaies anfractueuses ou souillées, celles qui exposent le plus au tétanos, et ils s'abstiennent avec raison dans les très légers traumatismes.

Mais exceptionnellement, le tétanos peut alors survenir, même si les circonstances imposaient pour ainsi dire l'abstention. Il est arrivé, à la suite de cette abstention justifiée que le médecin a été traduit en justice sous inculpation de faute grave et pour lui réclamer d'importants dommages et intérêts. La jurisprudence varie encore à ce sujet et des médecins ont été condamnés alors que leur conscience ne leur reprochait rien, non plus que les experts compétents. Cruelle énigme ! injecter du sérum après tout traumatisme, exposer son malade à des risques d'urticaire plus gênants que la petite plaie elle-même, ou ne pas injecter d'antitoxine et risquer la funeste condamnation.

Le dilemne n'a pas de solution. Pourtant, la vaccination antitétanique par l'anatoxine de RAMON permet aujourd'hui d'échapper à ce dilemne tout au moins dans les professions les plus menacées. La vaccination antitétanique préventive par l'anatoxine s'impose aux ouvriers les plus exposés aux traumatismes. Les grandes sociétés métallurgiques, minières, etc., auraient un intérêt non seulement moral, mais même matériel, à, sinon l'imposer, ce qui n'est pas possible, mais du moins à la conseiller, à la faciliter à leur personnel ; les médecins de ces sociétés ont le devoir d'agir dans ce sens auprès des directions.

Une réalisation de ce genre a été obtenue par M. Louis BAZY, Médecin en Chef de la Compagnie des Chemins de Fer d'Orléans, grâce à la haute compréhension des problèmes médicaux montrée par M. HENRY-GRÉARD, directeur général de cette Compagnie (1). Toutefois, même dans ces conditions très favorables, la généralisation de la méthode préventive est difficilement obtenue. Il faut opposer l'insouciance des ouvriers vis-à-vis de cette vaccination préventive, à l'attention qu'ils prêtent, nous dit M. BAZY, à savoir si tout blessé a reçu une injection de sérum antitétanique et les réclamations qu'ils élèvent quand cela n'a pas été fait.

De là, l'idée de profiter de l'occasion de la blessure pour vacciner le blessé, non plus temporairement par

(1) Louis BAZY, La vaccination antitétanique : essai de généralisation dans une grande collectivité. *Presse Médicale*, 21 juillet 1934, p. 1171.

le sérum, mais définitivement par l'anatoxine. Toutefois, comme l'immunité créée par celle-ci, ne s'établit pas immédiatement, et n'est complète que quelques temps après la seconde piqûre, la vaccination par l'anatoxine faite au moment de la blessure ne dispense pas de l'emploi du sérum.

La méthode la plus prudente va donc consister à combiner l'injection du sérum antitétanique nécessaire pour obtenir l'immunité rapide, mais limitée à quelques semaines (immunité dite passive) avec les injections d'anatoxine tétanique nécessaires pour donner l'immunité prolongée. L'expérience seule pouvait montrer : 1^o si la sérothérapie concomitante ne nuit pas à l'efficacité de l'anatoxine ; 2^o si l'injection de sérum doit précéder ou suivre immédiatement ou à intervalle la première injection d'anatoxine.

Les recherches expérimentales de MM. RAMON et LAFFAILLE, sur le cobaye ; celles de MM. RAMON, ZOELLER et SACQUÉPÉE, M. et M^{me} Charles CLAVEL, chez l'homme, ont montré que la sérothérapie ne s'opposait pas à l'établissement de l'immunité antitoxique due à l'injection concomitante d'anatoxine.

Nous apportons dans cette thèse une nouvelle contribution à la question. Certes, livré à nos propres forces, nous n'aurions pas eu la possibilité de mener à bien ce travail. Nous remercions M. le Professeur Agrégé JOANNON de nous avoir incité à faire ces recherches. Nous adressons également l'expression de notre vive reconnaissance à M. G. RAMON qui a bien

voulu nous conseiller sur la technique à essayer, et pratiquer lui-même les dosages d'antitoxine tétanique dans le sang de nos vaccinés.

Que M. le Professeur BRINDEAU qui nous a, avec la plus grande bienveillance, ouvert sa Clinique Obstétricale et permis d'y vacciner quelques femmes enceintes reçoive l'expression de notre gratitude.

Que M. le Docteur STEVENIN soit de même remercié pour nous avoir accueilli dans son service de l'Hôpital Beaujon.

HISTORIQUE

Cinquante ans ont suffi pour amener à la perfection actuelle nos moyens de lutte contre le tétanos. C'est, en effet, en 1885, que NICOLAÏER découvrit le bacille en baguette de tambour dans les foyers où il avait inoculé aux animaux d'expériences de la terre tétanigène. KITASATO, peu d'années après (1889) isolait et cultivait le bacille de Nicolaïer. KNUD FABER (1890) montra la toxicité des cultures filtrées et par conséquent l'existence d'une toxine indépendante du germe. BEHRING et KITASATO montrèrent qu'il existait un pouvoir antitoxique dans le sérum des animaux infectés de tétanos, semblable à celui dont ils montraient l'existence dans le sérum des animaux infectés de diphtérie.

A partir de ce moment les découvertes sur la sérothérapie et la vaccinothérapie du tétanos et de la diphtérie se développent d'une manière remarquablement parallèle, ce qui est la conséquence de la similitude des deux toxines. En même temps que ROUX, MARTIN et CHAILLOU étudiaient et rendaient

efficace la sérothérapie antidiphtérique, Roux et VAILLARD faisaient de même pour la sérothérapie antitétanique (1893-94) (1) ; NOCARD et LECLAINCHE montraient l'efficacité de la sérothérapie préventive chez les animaux (2), et BAZY chez l'homme (3). Toutefois, la sérothérapie ne donnant qu'une immunité passive, ne durant que tant que l'antitoxine n'est pas éliminée, c'est-à-dire quelques semaines, les efforts des chercheurs s'orientèrent tant pour le tétanos que pour la diphtérie vers la recherche d'une immunité active par l'emploi d'injection de toxine diluée, ou modifiée par l'iode, ou mélangée de sérum antitoxique (BEHRING, PARKER et ZINGLER, J. RENAULT et P.-P. LÉVY, RÆHMER, en ce qui concerne la diphtérie, VALLÉE et L. BAZY en ce qui concerne le tétanos) (4). Toutefois, ces mélanges n'étaient efficaces que si la quantité de toxine était assez grande pour qu'ils ne soient pas dépourvus de toxicité. Aussi les applications de la méthode ne purent que rester restreintes jusqu'au moment où G. RAMON découvrit les anatoxines.

Les anatoxines diphtérique et tétanique permirent dès lors d'obtenir pour l'une et l'autre maladie l'immunité antitoxique persistante. Les vaccinations

(1) ROUX et VAILLARD, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893.

(2) NOCARD, Sur la sérothérapie du tétanos. *Académie de Médecine*, 1897.

(3) BAZY, *Société de Chirurgie*, 1896.

(4) H. VALLÉE, et L. BAZY, Vaccination active contre le tétanos. *Académie des Sciences*, 25 juin 1917 et *Société de Chirurgie*, 27 juin 1917.

antitétanique et antidiphthérique (1) pouvaient dès lors entrer dans la pratique. Nous nous limitons dans cette thèse à l'étude de la première.

(1) G. RAMON et R. DEBRÉ, La vaccination antidiphthérique par l'anatoxine. *Presse Médicale*, 20 avril 1932.

VACCINATION ANTITÉTANIQUE

Les recherches scientifiques ont progressivement abouti à établir les remarquables analogies qui existent entre les processus morbides de la diphtérie et du tétanos. Dans ces deux maladies, contrairement à ce qui se passe dans les septicémies, le microbe pathogène n'envahit pas l'organisme, il reste localisé à la porte d'entrée. Pour la diphtérie, c'est généralement le pharynx, avec extension possible au larynx, mais ce peut être aussi les fosses nasales, la vulve, ou une plaie accidentelle quelconque ; pour le tétanos, c'est généralement une plaie ou une piqûre. Dans ce repaire, le microbe se multiplie et fabrique une toxine que résorbe l'organisme ; la gravité du mal résulte de l'action sévèrement nuisible de cette toxine sur les éléments cellulaires de l'organisme, et en particulier sur les cellules nerveuses. La diphtérie et le tétanos tuent non par infection, mais par intoxication.

Pour les deux maladies, c'est donc par l'obtention d'un sérum antitoxique qu'il a été indiqué de combattre le mal. Au point de vue prophylactique, qui

nous occupe spécialement, ce sérum procure une immunité passive, donc temporaire, tout à fait analogue en ce qui concerne la diphtérie et en ce qui concerne le tétanos.

L'analogie se continue en ce qui concerne la vaccination active, donc durable, par l'association toxine-antitoxine ; elle se continue encore par la substitution pour cette vaccination à la toxine dangereuse, de l'anatoxine dépourvue de toxicité. Aussi M. G. RAMON n'a pas manqué d'étendre immédiatement au tétanos ses découvertes relatives à la vaccination antidiphtérique.

En résumé, la comparaison entre les deux maladies montre des analogies remarquables. Elles sont telles qu'elles ont souvent fait oublier qu'il y a aussi en elles d'importantes différences, justifiant certaines dissimilitudes dans la façon de lutter contre l'une et contre l'autre.

Il importe de bien mettre en relief ces différences :

1^o Localisé sur les muqueuses atteintes, le bacille diphtérique étant aérobic et ayant besoin d'oxygène, se développe en surface, tandis que le bacille tétanique, étant anaérobic et gêné dans son développement par l'oxygène, se développe en profondeur au fond des piqûres, ou dans les anfractuosités des plaies irrégulières ou à l'abri d'associations microbiennes où les aérobies consomment en surface l'oxygène, tandis que lui-même dans la profondeur en est ainsi garanti.

2^o La toxine diphtérique altère gravement, non

seulement les cellules nerveuses (paralysies diphtériques), mais aussi les cellules des divers parenchymes (néphrite diphtérique, myocardite diphtérique, etc.). La toxine tétanique se localise bien plus spécialement sur les cellules nerveuses, mais suit aussi la voie sanguine.

3^o L'absence pour la toxine tétanique de toute affinité pour les tissus cutanés et sous-cutanés a pour conséquence ce fait que les réactions cutanées à la toxine, si précieuses dans la diphtérie pour contrôler l'immunité de l'organisme, n'existent pas dans le tétanos. Il n'y a pas pour le tétanos, une réaction analogue à ce qu'est pour la diphtérie, la réaction de SCHICK.

4^o Une autre différence est que, vis-à-vis de la diphtérie, un certain nombre de sujets sont spontanément immunisés, tandis qu'en règle, tous les sujets humains sont sensibles au tétanos. Cette différence a bien été mis en lumière par M. G. RAMON. En ce qui concerne la diphtérie, la réaction de SCHICK et par surcroît le dosage de l'antitoxine diphtérique dans le sang permettent de se rendre compte que l'immunité spontanée est plus fréquente dans les villes que dans les campagnes, et qu'il semble bien établi que l'acquisition de cette immunité est due à de petites infections diphtériques inapparentes ou frustes et passées inaperçues (LEREBOULLET). Même chez des populations humaines relativement isolées, comme les Esquimaux, même chez des singes, non seulement de ménagerie, mais récemment capturés, G. RAMON a

pu constater l'immunité spontanée contre la diphtérie (1).

Pour le tétanos, une enquête analogue, basée uniquement sur le dosage de l'antitoxine (puisque'il n'y a pas pour le tétanos une réaction semblable à celle de SCHICK pour la diphtérie) a montré à M. G. RAMON qu'il n'y a pas chez l'homme d'immunité spontanée pour le tétanos (2), de même une première atteinte de tétanos ne confère pas l'immunité (3).

5° Par suite de l'absence d'immunité antitétanique naturelle, il n'y a pas à craindre, dans la vaccination antitétanique, d'accidents d'allergie tels que ceux

(1) G. RAMON et M^{lle} E. ERBER, De la présence de l'antitoxine diphtérique d'origine naturelle chez le singe. *C. R. de l'Académie des Sciences*, 18 déc. 1933, p. 1701.

(2) Il en est de même chez le cheval. En revanche, chez les bovidés, MM. G. Ramon et Lemétayer ont constaté dans le sang la présence constante en quantité plus ou moins forte de l'antitoxine tétanique ; la quantité croît avec l'âge, mais très irrégulièrement, certains sujets ayant une très forte immunité et d'autres pas plus forte que les jeunes veaux. Les ovins et les caprins ont donné des résultats analogues. En fait, les vétérinaires observent fréquemment le tétanos chez le cheval et très rarement chez les ruminants et presque exclusivement chez des sujets jeunes, veaux ou agneaux. Il semble que, tandis que l'homme et le cheval recevant directement leurs aliments dans leur estomac unique détruisent les spores tétaniques grâce à leur suc gastrique (cette digestibilité des spores tétaniques a été vérifiée), le séjour prolongé d'aliments chargés de spores tétaniques dans les réservoirs stomacaux précédant la caillette aurait chez les ruminants pour conséquence le développement intrastomacal de bacilles tétaniques, l'absorption d'une certaine quantité de toxine, la production d'antitoxine qu'on peut constater dans le sang et engendrant l'immunité. (G. RAMON et LEMÉTAYER, Sur l'immunité antitétanique acquise chez les animaux d'espèce bovine, ovine et caprine, son existence, son mécanisme, essais d'immunologie comparée. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 1933, VI, f. 5.)

(3) G. RAMON et Ch. ZOELLER,

contre lesquels M. G. RAMON s'est heurté dans ses premières tentatives de vaccination antidiphthérique par l'anatoxine, et qui auraient pu l'arrêter s'il n'avait été persuadé, par les expériences chez les animaux, de l'absence réelle de toxicité de son anatoxine. C'est une bonne condition pour la vaccination tétanique.

Telles sont les connaissances aujourd'hui bien établies, nous permettant de baser sur des données précises et scientifiquement raisonnées ce qu'il faut faire en ce qui concerne la vaccination antitétanique. Qui faut-il vacciner ? Comment convient-il de procéder pour assurer une vaccination efficace ?

Les réponses précises à ces questions doivent tenir surtout compte des résultats de l'expérience. A cet égard, la guerre de 1914-1918 a été un champ d'expérience qui n'a été que trop abondant en sujets d'observation. Dès le début de la guerre, et surtout au moment de la Bataille de la Marne dont certains épisodes sanglants se sont déroulés dans des régions particulièrement tétanigènes, le tétanos a enlevé de nombreux blessés. Dans certains cas particulièrement navrants, il s'agit de blessés légers, de simples plaies en séton des parties molles, de simples éraflures même appelées à guérir complètement et rapidement si le tétanos n'était pas survenu et n'avait entraîné la mort avec les contractures si douloureusement angoissantes qui caractérisent la maladie. Aussi, dès le début de la guerre, la Direction du Service de Santé Militaire s'est attachée à fournir aux éléments sani-

taires de l'avant du sérum antitétanique que les services de l'Institut Pasteur ont produit en quantités considérables. Les blessés évacués devaient porter une fiche indiquant s'ils avaient reçu ou non du sérum antitétanique. Il arrivait, en effet, qu'au moment des combats importants, dans l'encombrement indigne des postes sanitaires de l'avant par des afflux répétés de blessés, pour qui on n'arrivait pas à effectuer pour l'évacuation les pansements et les interventions les plus urgentes, l'injection bienfaitrice du sérum pouvait s'être trouvée omise. Grâce à la fiche, l'omission était réparée dans les formations sanitaires recevant à l'arrière les blessés évacués.

Grâce à cette organisation et à l'activité déployée par l'Institut Pasteur pour suffire à la fourniture de la quantité de sérum nécessaire, les terribles cas de tétanos par blessures de guerre étaient devenus exceptionnels. Pourtant, ils n'avaient pas disparu. Beaucoup de plaies de guerre, surtout quand il s'agit d'éclats d'obus (et c'est de beaucoup la majorité de cas) sont souillées par entraînement de terre, de débris de vêtements, et très anfractueuses. Malgré les débridements, malgré les nettoyages les plus attentifs, il peut arriver que des spores tétaniques demeurent dans la plaie ou dans la cicatrice. L'action du sérum, nous le savons, est limitée ; quand le sérum est éliminé, l'aptitude au tétanos reparaît ; on a vu dans ces conditions, le tétanos survenir un temps variable après la blessure, soit à l'occasion d'une intervention de régularisation sur la plaie, sur un moi-

gnon par exemple, soit à la suite de grattage, ou de simple sondage d'un trajet fistuleux, soit à la suite d'élimination d'esquilles, soit même sans raison, s'agissant de plaies encore ouvertes ou même de cicatrices constituées. Dans certains cas exceptionnels, ce tétanos survenait moins de 20 jours après la blessure. En général pourtant, il était tardif, survenant jusqu'à 102 jours et même un an après la blessure (P. BAZY, P. CARNOT, H. CLAUDE et LHERMITTE, MAUCLAIRE, BÉRARD et A. LUMIÈRE, LE-NORMANT).

Ces faits ont conduit à pratiquer une injection de sérum antitétanique réitérative quelque temps après la première et spécialement en cas d'intervention secondaire sur des plaies restées anfractueuses et suppurantes. Il était, en effet, difficile de ne pas limiter cette pratique à des cas spéciaux. Certaines de ces plaies de guerre ont duré des mois et des années. Fallait-il à intervalles moindres que le temps d'élimination du sérum, tous les 15 jours, par exemple, généraliser l'injection à tous les blessés ? Cela aurait pu sembler exagéré. Si on espace davantage les injections, on risque de provoquer une forte proportion d'accidents anaphylactiques, souvent certes plus pénibles que graves, mais néanmoins nuisibles à des sujets déjà éprouvés par des délabrements graves ou par l'épuisement de suppurations prolongées. Toutefois, on ne pouvait guère faire mieux à cette époque et la pratique des injections réitératives a en général été réservée à des cas spéciaux et surtout aux interven-

tions secondaires sur plaies fistuleuses ou anfractueuses.

Il en est résulté qu'on a eu à déplorer un nombre non insignifiant de tétanos tardif quelquefois atténué et curable, mais trop souvent grave et mortel, se manifestant parfois quelques semaines, d'autres fois des mois après la blessure primitive.

On s'est efforcé de prévenir de tels désastres. Dès 1917, en pleine guerre, H. VALLÉE et L. BAZY (1) avaient tenté la vaccination antitétanique active en employant une toxine atténuée par son mélange avec une solution iodo-iodurée selon une méthode en cours pour les premières injections de toxine aux chevaux producteurs de sérum.

La découverte des anatoxines en permettant de faire cette vaccination active avec un antigène dépourvu de toute toxicité a élargi le champ d'action de la vaccination antitétanique. Il n'est pas question d'immuniser activement dès maintenant la population entière contre le tétanos, comme l'idéal est d'y arriver pour la diphtérie. Le tétanos reste heureusement une maladie rare, sporadique, ne procédant pas comme la diphtérie par des épidémies meurtrières frappant surtout l'enfance. Mais le tétanos est si cruellement grave que sa rareté n'est nullement une contre-indication à tout faire pour le combattre. Il y a des régions et il y a des professions où on observe le

(1) H. VALLÉE et L. BAZY, Essai chez l'homme de vaccination active contre le tétanos. *C. R. de l'Académie des Sciences*, 25 juin 1917, *Bulletin de la Société de Chirurgie*, 27 juin 1917, p. 1445.

tétanos avec une fréquence particulièrement regrettable. Il sera indiqué de réserver d'abord à ces régions et à ces professions la vaccination antitétanique systématique. M. L. BAZY, Médecin-Chef de la Compagnie du Chemin de Fer d'Orléans-Midi a préconisé l'emploi de l'anatoxine tétanique dans le personnel de la Compagnie et l'a facilité en adressant des instructions appropriées tant à ce personnel qu'aux Médecins du Chemin de Fer. La vaccination contre le téτανos susceptible d'être effectuée conjointement avec la vaccination antitypho-paratyphoïde, et aussi selon les cas et selon l'âge, avec la vaccination antidiphthérique est offerte gratuitement aux agents qui en expriment le désir et aux membres de leur famille.

M. Louis BAZY a rapporté tout récemment (1) l'observation d'un brûlé des deux membres inférieurs où la peau était parcheminée sans phlyctènes. Huit jours après, il fait un téτανos généralisé auquel il succombe. Un prélèvement fait au niveau des deux membres brûlés montre d'un côté l'existence de bacilles de Nicolaïer. M. BAZY rapporte plusieurs cas où une blessure insignifiante est à l'origine d'un téτανos mortel. Il montre que par la sérophylaxie, le chirurgien reste dans un dilemme : ou injecter préventivement et systématiquement, ce qui est inutile, ou injecter avec discrimination, ce qui est aveugle et parfois malheureux.

(1) L. BAZY, *Bulletins de la Société de Chirurgie*, 30 janvier 1935.

D'autre part, la sérophylaxie n'est pas sans inconvénient. L'organisme fabrique des anti-sérums et s'immunise progressivement contre tous les sérums, quels qu'ils soient, d'origine chevaline, diphtérique, tétanique ou autre. Le seul moyen logique et efficace reste la vaccination. A l'heure actuelle, cette vaccination est sans danger local, ni général efficace, et peut être associée en une seule séance à l'immunisation contre la typhoïde et la diphtérie. Dans une collectivité, M. BAZY a procédé à cette vaccination antitétanique et a institué un carnet individuel de séro-phylaxie et de vaccination permettant au médecin de juger d'un coup d'œil de l'état humoral de son patient. L'auteur recommande une injection d'entretien d'anatoxine tous les ans. Il demande la généralisation de cette méthode dans les services de l'Assistance Publique et dans l'armée. Actuellement, dans son service, M. BAZY pratique la méthode d'immunisation mixte (passive et active). Quand le blessé sort du service, il est muni d'une fiche susceptible de renseigner ultérieurement son médecin traitant.

L'IMMUNISATION MIXTE PAR LE SÉRUM ET L'ANATOXINE

La généralisation d'une telle vaccination préventive antitétanique et son renouvellement à intervalles convenables rendrait superflue la méthode d'immunisation mixte (anatoxine + sérum) étudiée dans cette thèse. Mais à l'heure actuelle, où la vaccination préventive antitétanique est encore exceptionnelle, la méthode que nous préconisons trouve de nombreuses applications.

Tout sujet porteur d'une solution de continuité de son tégument externe et des muqueuses accessibles offre brèche à la pullulation du bacille tétanique. Certes, les plaies de section nette, peu profondes, non anfractueuses, non souillées de fumier, de terre, de poussières, ayant largement saigné, ayant été aussitôt lavées à l'eau bouillie ou avec des solutions antiseptiques, observées dans des contrées où le tétanos est exceptionnel, ont bien peu de chances de devenir tétanigènes. Mais la maladie est si terrible qu'on ne saurait prendre contre elle trop de précau-

tions. En tout cas, le traitement préventif est indispensable dans les circonstances suivantes : plaies irrégulières et mâchurées, souillées de corps étrangers, n'ayant pu être désinfectées qu'un certain temps après l'accident, ou observées dans des contrées où le tétanos se voit de temps en temps. Comment procéder ?

Nous avons dit plus haut comment l'expérience si tristement étendue et concluante de la Grande Guerre a montré que l'immunisation antitétanique passive ne suffisait pas à mettre à l'abri des tétanos tardifs. Il est donc indiqué d'employer largement chez les les blessés la méthode d'immunisation mixte (anatoxine + sérum).

Dès 1925, c'est-à-dire peu de temps après la découverte des anatoxines, M. G. RAMON avec M. A. LAFAILLE (1) a expérimenté sur les animaux l'action des injections simultanées d'anatoxine tétanique et de sérum antitétanique.

« Quatre lots de cobaye reçoivent respectivement : le premier, de l'anatoxine tétanique ; le second, un mélange d'anatoxine et de sérum ; le troisième de l'anatoxine et du sérum en deux injections séparées ; le dernier, du sérum seul. Une partie des animaux sont éprouvés après 16 jours : les cobayes du premier lot résistent à l'inoculation de 60 doses mortelles de toxine tétanique, alors que ceux des trois autres lots ne supportent pas 2 doses mortelles.

(1) G. RAMON et A. LAFAILLE, Sur l'immunisation antitétanique. *C. R. de la Société de Biologie*, 25 juillet 1925.

La présence de l'antitoxine a donc bien gêné l'action immunisante de l'anatoxine.

Continuons l'expérience, en injectant au vingtième jour une nouvelle dose d'anatoxine aux animaux restant dans chaque lot. Une deuxième épreuve de contrôle pratiquée 7 jours après montre que les animaux du premier lot résistent à l'inoculation de plusieurs centaines de doses mortelles de toxine, ceux du troisième (anatoxine et sérum injectés séparément) supportent 10 à 50 doses mortelles, les autres succombent à peu près en même temps que les témoins.

Chez le lapin, les résultats sont comparables ; toutefois, l'immunité conférée par une deuxième injection d'anatoxine faisant suite aux injections simultanées, mais séparées d'anatoxine et de sérum, apparaît plus constante d'un animal à l'autre, et sa valeur tend à se rapprocher de celle qui résulte de deux injections d'anatoxine seule. »

Ces expériences autorisaient l'emploi de la même méthode chez l'homme. MM. G. RAMON et ZOELLER (1) injectant chez l'homme le même jour 10 cc. de sérum et 1 cc. d'anatoxine purent constater l'installation de l'immunité active.

L'efficacité de la méthode ayant ainsi fait ses preuves, il était indiqué d'en généraliser l'emploi dans l'armée. Ce fut l'objet d'une circulaire du Directeur du Service de Santé au Ministère de la Guerre,

(1) G. RAMON et ZOELLER, L'anatoxine tétanique et l'immunisation active de l'homme vis-à-vis du tétanos. *Annales de l'Institut Pasteur*, août 1927, t. LXI, p. 803.

M. le Médecin Général Inspecteur DOPTER, adressée à quelques directeurs de Régions Militaires. M. le Médecin Général Inspecteur SACQUÉPÉE a rendu compte de la façon suivante des résultats obtenus.

« Pour chaque blessure pouvant faire redouter l'éclosion du tétanos, il devait être pratiqué sous la peau une injection de 1 cc. 5 d'anatoxine tétanique, puis quelques minutes après, en un point des téguments éloigné de la première piqûre, la dose de sérum indiquée par les circonstances. On pratiquait ensuite une injection de 2 cc. d'anatoxine au vingtième jour, et une troisième identique au trentième jour. En vue de vérifier le degré d'efficacité de cette technique les sérums étaient prélevés chez chaque blessé après environ six mois, et adressés au laboratoire pour contrôle de leur teneur en antitoxine.

» C'est le résultat des contrôles ainsi effectués, suivant la technique de G. RAMON, que je me propose de faire connaître.

Sur 240 sérums examinés :	1	renferme	1	U. I.
	6	renferment	2/3	d'U. I.
	120	»	1/5	d'U. I.
	68	»	1/15	d'U. I.
	10	»	1/20	d'U. I.
	22	»	1/25	d'U. I.
	4	»	1/30	d'U. I.
	3	»	1/50	d'U. I.
	6	moins de	1/50	d'U. I.

» Les résultats sont exprimés en unités antitoxiques internationales (U. I.), cette unité était la quantité

d'antitoxine qui neutralise une quantité de toxine correspondant à 1.000 doses mortelles pour le cobaye de 360 grammes.

» Pour 2 de ces derniers, l'épreuve poussée plus loin, a donné respectivement 1/100 et 1/500 de U. I.

» Reste à interpréter ces résultats. La difficulté est grande, car nous ne possédons aucune échelle d'appréciation de valeur absolue ; seule une expérience très large pourrait nous faire savoir quelle est la teneur en antitoxine nécessaire chez l'homme pour prémunir sûrement contre le tétanos.

» Mais nous pouvons tout au moins raisonner par comparaison avec deux autres circonstances où la même question peut être résolue.

» En ce qui concerne la diphtérie, il est généralement admis que les sujets présentant une réaction de SCHICK négative ne sont pas susceptibles de contracter la diphtérie. Or, d'après SCHICK, la réaction devient positive lorsque le sérum renferme moins de 1/30 d'unité antitoxique, cette unité étant, pour les sérums antidiphtériques, la quantité d'antitoxine qui neutralise 100 doses mortelles pour le cobaye.

» Pour le cheval, d'autre part, DESCOMBEY a montré par l'expérimentation directe que le tétanos engendré par l'insertion d'une écharde tétanique, donc dans des conditions naturelles, n'éclate pas lorsque le sérum de l'animal renferme 1/1.000 d'unité anti-tétanique. Sans doute, nous ne pouvons conclure ni d'une maladie à l'autre, ni d'une espèce animale à une autre ; nous ignorons si l'homme est plus ou

moins sensible à la diphtérie qu'au tétanos, et nous ne savons pas davantage l'ordre respectif de sensibilité du cheval et de l'homme à l'égard du tétanos. Sur ce dernier point, toutefois, il faut rappeler que le cheval est depuis longtemps considéré comme extrêmement réceptif.

« Ces comparaisons avec la diphtérie et le tétanos du cheval, sans permettre de résoudre la question qui nous occupe, incitent néanmoins à penser, en se rapportant au tableau ci-dessus, que l'immunité antitétanique, chez l'homme, dans les conditions de technique adoptées, persiste au sixième mois dans la très grande majorité des cas, sinon dans tous.

« Les circonstances de cette enquête n'ont pas permis de pousser plus loin cette étude.

« Un sujet seulement a pu être suivi après une injection de rappel. Son sérum ne donnant au sixième mois que 1 /50 d'U. I., il a été pratiqué au huitième mois une nouvelle injection d'anatoxine ; quinze jours après le pouvoir antitoxique était passé à 1 U. I., « c'est-à-dire à un chiffre 50 fois plus élevé. La réactivité acquise demeure tout entière. »

L'expérience des résultats obtenus dans l'armée engage à employer la même méthode dans la population civile.

TECHNIQUE

La technique que nous avons employée nous a été conseillée par M. G. RAMON, à qui nous renouvelons à cette occasion nos remerciements reconnaissants.

Blessés. — Aussitôt que possible après la blessure, aussitôt après les interventions d'urgence sur la plaie (hémostase, désinfection) et parfois, s'il y a lieu, avant le nettoyage complet, la régularisation, la suture, nous pratiquons une injection sous-cutanée de 1 centimètre d'anatoxine tétanique. Quand le pansement est terminé et le blessé reposé et que 20 minutes à 1 heure se sont écoulés depuis la première injection, nous pratiquons à une autre endroit du corps que l'injection d'anatoxine, une injection de 3.000 unités de sérum antitétanique.

M. G. RAMON nous a conseillé de laisser cet intervalle de 20' à 1 heure entre les 2 injections afin d'être plus certain que le sérum n'atténue pas dans une certaine mesure l'effet vaccinant de l'anatoxine. Les expériences de MM. G. RAMON et A. LAFAILLE rela-

tées plus haut témoignent que l'injection de sérum au même moment que l'anatoxine atténue l'action de celle-ci puisqu'une dose d'anatoxine immunisant le cobaye contre plusieurs centaines de dose mortelles de toxine, ne le protège plus que contre 10 à 50 doses mortelles si une injection de sérum est pratiquée au même moment. D'après les observations de M. G. RAMON et ZOELLER chez l'homme (1), l'injection de sérum antitétanique pratiquée avant celle d'anatoxine (10 cc. de sérum, puis le même jour 1 cc. d'anatoxine) diminue, chez certains sujets la valeur de l'immunité active, tout en ne l'empêchant pas de s'installer finalement comme en témoignent l'apparition de l'antitoxine dans le sang et le développement de la réactivité spécifique. Une seconde injection d'anatoxine de 2 cc. 3 semaines après la première complète du reste cette immunité active. Il y a toutefois un laps de temps intermédiaire où l'immunité passive du sérum a tendance à diminuer et où l'immunité active due à l'anatoxine n'atteint pas encore sa pleine activité ; pour prolonger la durée de l'immunité passive, les mêmes auteurs ont expérimenté la technique suivante :

Injection de 10 cc. de sérum antitétanique ; le même jour injection de 1, 2 ou 3 cc. d'anatoxine ; attendre 10 jours et faire une seconde injection de

(1) G. RAMON et ZOELLER, L'anatoxine tétanique et l'immunisation active de l'homme vis-à-vis du tétanos, *Annales de l'Institut Pasteur*, août 1927; t. LXI, p. 803.

10 cc. de sérum ; attendre ensuite 15 jours et faire une seconde injection de 1, 2 ou 3 cc. d'anatoxine.

La recherche de l'antitoxine dans le sang et la constatation de la réactivité spécifique (augmentation en bond de l'antitoxine du sang à la suite de l'injection 1 mois après une 3^e dose d'anatoxine) montre que la double injection de sérum n'empêche pas l'immunité active de s'installer ; toutefois le taux d'antitoxine est dans l'ensemble inférieur à celui qu'on obtient par l'emploi d'anatoxine seule, non précédée d'injection de sérum, de là l'idée de la technique que M. G. RAMON a bien voulu nous conseiller : ne faire l'injection de sérum pour obtenir l'immunité rapide que postérieurement à l'injection d'anatoxine destinée à obtenir l'immunité persistante. Toutefois, il ne faut pas trop tarder à pratiquer l'injection de sérum, puisque jusqu'à elle le sujet n'est pas protégé, l'anatoxine ne produisant qu'une immunité tardive. En pratiquant l'injection de sérum entre 20 et 60' après l'injection d'anatoxine, il semble qu'on place le blessé dans les conditions les plus favorables.

Accouchées. — Dans les conditions d'asepsie où doivent se faire actuellement les opérations réglées et les accouchements, le tétanos n'est pas à craindre et il serait exagéré de prémunir l'opérée et l'accouchée par une vaccination préventive. Toutefois, il est des régions où le tétanos est particulièrement fréquent, certains points de France qu'a relevés la cruelle expérience de la guerre, certaines régions en Afrique

du Nord et aux Colonies, Madagascar en particulier où le tétanos des accouchées et surtout des nouveau-nés est fréquent, au point de constituer une vraie calamité puisque avant l'emploi des méthodes que nous allons dire plus du tiers des nouveau-nés succombait au tétanos. Un premier progrès a été réalisé par la formation de sages-femmes indigènes à qui on apprenait les précautions antiseptiques, et le danger de la méthode traditionnelle du pansement du cordon et de la plaie ombilicale avec de la terre argileuse. Un progrès plus considérable fut obtenu par l'injection prophylactique de sérum antitétanique aux nouveau-nés, mais on comprend que l'insuffisance de personnel éprouvé en rendait limité l'application. Plus facile était l'application sur la plaie ombilicale de sérum antitétanique, soit sous forme liquide, soit sous la forme plus pratique de poudre de sérum antitétanique. Toutefois, ces procédés, tout en constituant des progrès considérables ne donnaient pas toute sécurité ; puis qu'ils devaient être appliqués au moment de l'accouchement, lequel avait souvent lieu en l'absence de secours de toute personne expérimentée (1).

Un perfectionnement des plus importants a été apporté par M. NATTAN-LARRIER (2). Il a montré

(1) NATTAN-LARRIER, Prophylaxie du tétanos ombilical et immunisation transplacentaire, in *Leçons du jeudi soir à la clinique Tarnier* par MM. Brindeau, etc., Vigot, éd., 1928.

(2) NATTAN-LARRIER, RAMON et GRASSET, L'anatoxine tétanique et l'immunité antitétanique chez la mère et le nouveau-né. Août 1927, *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XLI, p. 848.

que l'immunisation active de la mère au cours de la grossesse par l'anatoxine met, non seulement la mère, mais aussi le nouveau-né à l'abri de la cruelle maladie. Le dosage d'antitoxine dans le sang du cordon prouve que l'antitoxine traverse le placenta et existe dans le sang fœtal à peu près au même taux que dans le sang maternel.

En pratique, les médecins de colonisation au cours de leurs tournées procèdent sur les femmes enceintes aux vaccinations antitétaniques qui, dans ce pays où n'existe pas, comme dans les pays musulmans, une opposition due à des idées religieuses, sont accueillies très volontiers par elles. Toutefois, s'il arrive qu'une femme approche du terme sans avoir reçu l'injection d'anatoxine, on peut craindre que celle-ci soit pratiquée trop tardivement pour que l'immunité soit établie lors de l'accouchement, tant pour la mère que pour le nouveau-né. Il pourrait alors être utile d'appliquer la méthode d'immunisation mixte. On pouvait se demander si l'état de grossesse ne modifiait pas la réaction de l'organisme. Cela était d'autant plus à croire que M. NATTAN-LARRIER, RAMON et GRASSET ont observé dans le service de M. le Professeur BRINDEAU, que si les femmes enceintes supportaient sans aucun inconvénient, les injections d'anatoxine tétanique, par contre, elles s'immunisent moins fortement que les sujets non gravides ; après la deuxième injection d'anatoxine, le sérum de la mère ne neutralisait pour 1 cc. que 2 à 10 doses toxiques pour le cobaye, et il fallait une 3^e injection

pour obtenir un sérum vraiment actif, neutralisant 600 doses toxiques. En raison de cette particularité, nous avons étudié la méthode de la sérovaccination, non seulement chez les hommes et les femmes non gravides, mais aussi chez les femmes enceintes. M. le Professeur BRINDEAU a bien voulu nous ouvrir très aimablement à cet effet sa Clinique obstétricale Tarnier.

OBSERVATIONS

Dans tous les cas, M. RAMON a bien voulu effectuer lui-même le dosage de l'antitoxine dans le sérum des sujets.

Voici la technique employée, nous reproduisons la note elle-même de M. RAMON à ce sujet :

On prend des quantités de toxine correspondant à des fractions de la dose étalon L + que l'on mélange à des quantités variables du sérum à titrer.

1 cc. de sérum 1/100 de L +	survie
1/3 cc. de sérum 1/100 de L +	»
1 cc. de sérum 1/100 de L +	»
1/2 cc. de sérum 1/10 de L +	»
1/4 cc. de sérum 1/10 de L +	»
1/5 cc. de sérum 1/10 de L +	»
1/10 cc. de sérum 1/10 de L +	»
1/30 cc. de sérum 1/10 de L +	mort en 3 jours

On injecte chacun des mélanges ainsi préparés dans les muscles de l'un des membres postérieurs d'un cobaye de 350 grammes. On surveille les animaux et l'on note le moment de la mort.

Dans l'exemple précédent, seul l'animal qui a reçu le mélange de 1/30 de sérum avec 1/10 de L + est mort, les autres ont survécu. Le sérum a donc une valeur supérieure à 1 unité et inférieure à 3 unités. Rappelons pour mémoire

que 1 cc. de ce sérum est capable de neutraliser une quantité de toxine tétanique représentant plus de 1.000 doses mortelles pour une cobaye de 350 grammes.

F 10. Marie B..., 64 ans.

1 ^{re} injection (anatoxine + sérum)	22 octobre	
2 ^e injection (anatoxine)	13 novembre	
3 ^e injection (anatoxine)	1 ^{er} décembre	= 1/100
1 ^{re} prise de sang		
2 ^e prise de sang 15 jours plus tard		$\left\{ \begin{array}{l} + \text{ que } 1/100 \\ - \text{ que } 1/10 \end{array} \right.$

F 26. Pauline M..., 72 ans.

1 ^{re} injection (anatoxine + sérum)	22 octobre	
a fait une réaction sérique		
2 ^e injection (anatoxine)	13 novembre	
3 ^e injection (anatoxine)	1 ^{er} décembre	= 1/100
1 ^{re} prise de sang		
2 ^e prise de sang		= 1/10

H 22. Lucien L..., 68 ans.

1 ^{re} injection (anatoxine + sérum)	22 octobre	
2 ^e injection (anatoxine)	13 novembre	
3 ^e injection (anatoxine)	30 novembre	$\left\{ \begin{array}{l} + \text{ que } 1/10 \\ - \text{ que } 1/3 \end{array} \right.$
1 ^{re} prise de sang		
2 ^e prise de sang		$\left\{ \begin{array}{l} + \text{ que } 1/3 \\ - \text{ que } 1 \end{array} \right.$

H 24. Charles H..., 66 ans.

1 ^{re} injection (anatoxine + sérum)	22 octobre	
2 ^e injection (anatoxine)	13 novembre	
3 ^e injection (anatoxine) }	30 novembre	— que 1/100
1 ^{re} prise de sang }		
2 ^e prise de sang		+ que 1/100 — que 1/10

H 25. François L..., 56 ans.

1 ^{re} injection (anatoxine + sérum)	29 octobre	
2 ^e injection (anatoxine)	20 novembre	
3 ^e injection (anatoxine) }	7 décembre	— que 1/100
1 ^{re} prise de sang }		
2 ^e prise de sang		= 1/10

H 27. Pierre B..., 45 ans.

1 ^{re} injection (anatoxine + sérum)	29 octobre	
2 ^e injection (anatoxine)	20 novembre	
3 ^e injection (anatoxine) }	7 décembre	— que 1/100
1 ^{re} prise de sang }		
2 ^e prise de sang		+ que 1/100 — que 1/10

C. APERT.

F 9. Jacqueline B..., 47 ans.

1 ^{re} injection (anatoxine + sérum)	29 octobre	
2 ^e injection (anatoxine)	20 novembre	
3 ^e injection (anatoxine) }	10 décembre	— que 1/100
1 ^{re} prise de sang }		
2 ^e prise de sang		+ que 1/3

F 19. Berthe V..., 24 ans, enceinte.

1 ^{re} injection (anatoxine + sérum)	17 octobre	
2 ^e injection (anatoxine)	13 novembre	
3 ^e injection (anatoxine) }	3 décembre	{ + que 1/10
1 ^{re} prise de sang }		{ — que 1/3
2 ^e prise de sang		{ + que 1
		{ — que 3

F 25. Anna S..., 25 ans, enceinte.

1 ^{re} injection (anatoxine + sérum)	17 octobre	
2 ^e injection (anatoxine)	13 novembre	
3 ^e injection (anatoxine) }	3 décembre	{ + que 1/10
1 ^{re} prise de sang }		{ — que 1/3
2 ^e prise de sang		= 1/3

F 36. Germaine D..., 32 ans, enceinte.

1 ^{re} injection (anatoxine + sérum)	24 octobre	
2 ^e injection (anatoxine)	20 novembre	
3 ^e injection (anatoxine) }	8 décembre	— que 1/100
1 ^{re} prise de sang }		
2 ^e prise de sang		+ que 1/100

Dans ce tableau 1 (une unité) égale 1.000 doses toxiques.

Dans ce tableau, certains sujets sont insuffisamment immunisés. F 10, H 24, H 27 demeurent entre 1/100 et 1/10 d'unité et n'atteignent par conséquent pas 100 doses toxiques.

Il résulte de ces cas que l'adjonction de la sérophylaxie (M. JOANNON) diminue dans certains cas l'efficacité de la vaccination. Ceci ne doit pas faire abandonner la méthode, mais montre qu'il faudra employer des doses d'anatoxine (au moins à la seconde injection) plus fortes que celles que nous avons injectées.

En ce qui concerne l'influence de l'état de gravidité, il semble qu'il n'empêche nullement l'apparition de l'immunité puisque les femmes enceintes ont donné un sang suffisamment chargé en antitoxine, étant donné les injections pratiquées.

CONCLUSIONS

1^o L'injection préventive de sérum antitétanique dans les traumatismes susceptibles d'être tétanigènes met, d'une façon générale, à l'abri du tétanos pour une durée de quelques semaines.

2^o Il existe des circonstances où une immunité de plus longue durée est nécessaire, soit que la blessure soit appelée à ne pas guérir vite, soit que le sujet soit dans des conditions telles (profession, guerre, etc.) que les traumatismes soient susceptibles de se répéter. Dans ce cas, la répétition des injections de sérum n'est pas sans inconvénient.

3^o Il y a alors intérêt à combiner l'injection préventive de sérum et la vaccination par l'anatoxine, à la condition d'administrer successivement le vaccin d'abord, le sérum ensuite, les deux injections étant séparées par un intervalle d'au moins 20 minutes.

4^o L'étude des cas où nous avons combiné l'injection de sérum et la vaccination par l'anatoxine montre que le sérum concomitant diminue quelquefois l'efficacité de l'anatoxine (pouvoir antitoxique

du sérum insuffisamment élevé). Il semble utile dans la combinaison du sérum et de l'anatoxine d'employer des doses un peu plus élevées que dans la simple vaccination par l'anatoxine seule.

5° Les doses employées ayant été de 1 cc. 5 pour la première injection, puis de 1 cc. 3 semaines après pour la seconde, puis de 2 cc. 3 semaines plus tard pour la 3^e (sauf pour H 22 et H 24 : 1 cc.), M. G. RAMON conseille 1 cc. 5 pour la première injection, 2 cc. pour la seconde, 2 cc. pour la 3^e.

6° M. G. RAMON conseille, en outre, une injection de rappel, un an après, de 2 cc.

Vu : Le Doyen,
G. ROUSSY

Vu : Le Président de thèse,
L. TANON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

Saint-Amand (Cher). — Imprimerie R. BUSSIÈRE. — 28-2-1935.
